



Farmacia HOSPITALARIA

Órgano oficial de expresión científica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

www.elsevier.es/farmaciahospitalaria



Artículo especial

El impacto ambiental de los medicamentos: una mirada desde la farmacia hospitalaria



Maitane Alzola-Andrés^e, Saioa Domingo-Echaburu^{a,b}, Maite Nogales-García^{c,e}, Itziar Palacios-Zabalza^d, Ainhoa Urrutia-Losada^b, Lorea Arteche-Elguizabal^{a,b}, Amaia Lopez de Torre Querejazu^{c,e}, Ainhoa Quintana Basterra^{c,e}, Gorka Orive^{f,g,h,i,*} y Unax Lertxundi^{i,*}

^a Servicio de Farmacia, Servicio de Salud de Osakidetza, Organización Sanitaria Integrada de Debagoiena, Gipuzkoa, España

^b Bioaraba, Clinical Pharmacy Research Group, Vitoria-Gasteiz, España

^c Servicio de Farmacia, Instituto de Investigación de la salud, Biocruces Bizkaia, Hospital Universitario Galdakao-Usansolo Osakidetza, Bizkaia, España

^d Pharmacy Service, Araba Integrated Health Care Organization, Vitoria-Gasteiz, Alava, España

^e Grupo NanoBioCel, Laboratorio de farmacéuticos, Escuela de Farmacia, Universidad del País Vasco UPV/EHU, Vitoria-Gasteiz, España

^f Centro de Investigación Biomédica en Red de Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina (CIBER-BBN), Vitoria-Gasteiz, España

^g Instituto Universitario de Medicina Regenerativa e Implantología Oral - UIRMI (UPV/EHU-Fundación Eduardo Anitua), Vitoria, España

^h Bioaraba, Grupo de Investigación, NanoBioCel Research Group, Vitoria-Gasteiz, España

ⁱ Instituto de Investigación Bioaraba, Servicio de salud del País Vasco, Osakidetza, Red de Salud Mental de Araba, Hospital Psiquiátrico de Araba, Servicio de Farmacia, Vitoria-Gasteiz, Álava, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 26 de junio de 2023

Aceptado el 6 de septiembre de 2023

Palabras clave:

Contaminantes de interés emergente
Fármacos y medioambiente
Objetivos de desarrollo sostenible
Contaminación ambiental

Keywords:

Contaminants of emerging concern
Topic:
Pharmaceuticals in the environment
Sustainable development goals
Environmental pollution

R E S U M E N

Los fármacos no desaparecen una vez que han sido excretados. De hecho, ya se han medido 992 principios activos en las diferentes matrices ambientales. Un reciente estudio liderado por científicos de la Universidad de York ha estudiado la presencia de fármacos en los ríos de más de 100 países diferentes, demostrando que la contaminación ambiental por fármacos es un asunto global y que, además, las concentraciones halladas resultan ser con mucha frecuencia dañinas para el medioambiente.

En este trabajo se ha intentado exponer brevemente el problema de la contaminación ambiental con medicamentos, especialmente abordando las posibles soluciones, con una perspectiva desde el ámbito de la farmacia hospitalaria. Se trata de un asunto muy complejo, ya que implica a múltiples agentes con visiones e intereses muy diferentes acerca de los medicamentos. Para poder buscar soluciones, probablemente se necesitará actuar en todos los pasos del ciclo de vida del medicamento. Hasta el momento los profesionales sanitarios hemos sido parte del problema. Es hora que formemos parte de la solución.

© 2023 Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (S.E.F.H). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Pharmaceuticals in the Environment: A hospital pharmacy's perspective

A B S T R A C T

Drugs do not disappear once they have been excreted. In fact, 992 active principles have already been measured in the different environmental matrices. A recent study led by scientists from the University of York has studied the presence of drugs in the rivers of more than 100 different countries, showing that environmental contamination by pharmaceuticals is a global issue and that, concentrations found are frequently harmful to the environment.

In this work, we have tried to briefly expose the problem of environmental contamination with medicines, but above all, we have tried to address the possible solutions, with a perspective from the field of hospital pharmacy. This is a very complex matter (a wicked problem), since it involves multiple stakeholders with different visions and interests regarding medicines. In order to find solutions, we will probably need to act at all steps of the drug's life cycle. Until now, health professionals have been part of the problem. It is time for us to be part of the solution.

© 2023 Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (S.E.F.H). Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónicos: gorka.orive@ehu.es (G. Orive),
unax.lertxundietxebarria@osakidetza.net (U. Lertxundi).

<https://doi.org/10.1016/j.farma.2023.09.010>

1130-6343/© 2023 Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (S.E.F.H). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

A finales de la década de los años 90, un guarda forestal de la región de Rajastán, norte de la India, comprobó asolado y desconcertado cómo la mitad de los buitres del Parque Nacional de Keoladeo habían muerto. Decidió publicar los resultados de sus investigaciones en una revista local¹. Al comprobar que unos pocos años más tarde no quedaba ni uno solo, optó por contactar con colegas a lo largo y ancho del país para ver lo que estaba ocurriendo. Los resultados de dicha investigación arrojaron un resultado sumamente alarmante. La población del buitre dorsiblanco bengalí (*Gyps bengalensis*), por aquel entonces, el ave rapaz más abundante de la tierra, había sufrido un colapso catastrófico, quedando al borde de la extinción². De hecho, era la caída en la población de un ave más rápida jamás registrada en la historia. En unas pocas décadas habían muerto decenas de millones de buitres. La causa de semejante desastre era un absoluto misterio para la comunidad científica. La falta de alimento no parecía ser un factor, por lo que teniendo en cuenta la distribución geográfica, en un principio se pensó en una causa infecciosa. ¿Un virus al que los buitres no habían estado nunca expuestos? ¿Un virus totalmente desconocido para la ciencia? Finalmente, un equipo de investigación liderado por Lyndsay Oaks, un joven estadounidense veterinario especialista en microbiología, dio con la causa. Los resultados, que fueron una auténtica sorpresa, se publicaron en la revista *Nature*. El causante resultó ser un medicamento de uso veterinario, el antiinflamatorio no esteroideo diclofenaco. Este fármaco resultaba ser extremadamente nefrotóxico para estas aves necrófagas, provocándoles una gota visceral y la muerte³.

A pesar de que ya han pasado prácticamente 20 años, una encuesta realizada en la Facultad de Farmacia en Vitoria-Gasteiz demuestra que la inmensa mayoría de los estudiantes no han oído hablar de este suceso⁴. Hasta ahora, el impacto ambiental de los medicamentos ha sido principalmente abordado por profesionales del ámbito medioambiental (biólogos, químicos, etc.). Sin embargo, estamos viviendo un punto de inflexión en el que los problemas ambientales van a ir adquiriendo cada vez más importancia a nivel social. Es hora también de afrontar el problema desde la farmacia hospitalaria y ser parte de las soluciones.

Magnitud del problema

Presencia de fármacos en el medioambiente

El consumo de fármacos, tanto en la salud humana como en la veterinaria, está aumentando⁵. Una vez excretados los fármacos llegan, en el mejor de los casos, a las estaciones de depuración de aguas residuales (EDAR), pero estas depuradoras se diseñaron para eliminar fundamentalmente la materia orgánica, no para eliminar microcontaminantes como fármacos. Es por ello por lo que no es de extrañar que encontremos fármacos en nuestros ríos, lagos (aguas superficiales), pero también en nuestras aguas subterráneas y aguas costeras, incluso en el agua que bebemos. Además del medio acuático, encontramos fármacos en medios sólidos como suelos y sobre todo, en lodos de depuradora.

La Agencia Federal del Medioambiente alemana UBA⁶, recopila la información sobre la presencia en las diferentes matrices ambientales de fármacos, metabolitos y productos de transformación (sustancias que se producen en el medioambiente resultado de procesos biológicos, por ejemplo, metabolismo de organismos varios, incluyendo bacterias y de procesos fisicoquímicos como la luz ultravioleta). La base de datos se actualiza periódicamente y está disponible de forma gratuita. La última versión, que recoge los datos disponibles hasta el año 2021 describe la presencia de 992 fármacos diferentes en el medioambiente. Prácticamente se han medido fármacos de todos los grupos

terapéuticos, pero los más extensamente estudiados son los antimicrobianos, antiinflamatorios, psicofármacos y fármacos cardiovasculares. En la *figura 1* puede observarse cómo los fármacos llegan al medioambiente.

Un reciente estudio, liderado por la Universidad de York, que ha monitorizado más de 250 ríos en más de 100 países por todo el mundo, ha demostrado que la contaminación por fármacos es un problema a escala global. Las zonas más contaminadas son aquellas con una renta lo suficientemente elevada como para haber aumentado el consumo de medicamentos, pero no lo bastante como para construir redes de saneamiento y depuradoras⁸. En nuestro país se recogieron muestras del río Manzanares, que arrojaron niveles de contaminación relativamente elevados. Otros estudios demuestran que los fármacos están presentes en prácticamente todas las reservas naturales españolas estudiadas⁹.

Presencia en la biota. Bioacumulación

Al igual que ocurre con otros contaminantes, determinados fármacos tienen la capacidad de acumularse en los organismos vivos, alcanzando en ocasiones concentraciones más elevadas que el medio que les rodea.

Un estudio llevado a cabo en 3 países centroeuropeos analizó la presencia de más de 90 fármacos en el plasma de varias especies de peces silvestres capturados en el río. Dicho estudio demostró que en algunas circunstancias (ríos de la República Checa) la concentración en el plasma de risperidona y flupentixol era mayor que la concentración que se alcanzaría en el plasma de un humano tomando una dosis terapéutica¹⁰.

En otro trabajo se investigó la presencia de fármacos en 5 ríos del área de Melbourne, Australia. Además de analizar la concentración de fármacos en el agua, se midió el grado de acumulación de estas sustancias en diferentes organismos acuáticos que habitaban en el río. Posteriormente, y teniendo en cuenta la cantidad de insectos ingerida por ornitorrincos y truchas (que son animales insectívoros), se hizo una estimación de cuál sería la dosis de fármaco ingerida. Para algunos fármacos, por ejemplo, los antidepresivos, la dosis equivaldría a la mitad de la dosis humana¹¹. Para una información más detallada, se puede consultar la revisión publicada por Miller et al.¹².

La bioacumulación también puede ocurrir en el medio terrestre, tal y como se ha comprobado con la ivermectina en los escarabajos del estiércol en Doñana¹³.

Cuando medimos menores concentraciones de fármaco a la salida de la EDAR (efluente) que a la entrada (influyente), podríamos pensar que es porque el fármaco ha sido eliminado, fundamentalmente metabolizado por las bacterias en el tratamiento secundario. Y esto es a menudo cierto, pero en ocasiones, lo que ocurre es que el fármaco inalterado queda adsorbido a la materia en suspensión y pasa a formar parte de los lodos. Posteriormente, dichos lodos pueden utilizarse como fertilizante en la agricultura y los fármacos podrían pasar a la verdura de la que posteriormente nos alimentamos. De la misma manera, si se utiliza agua residual tratada para el regadío de campos de cultivo, determinados fármacos podrían pasar a los tejidos vegetales. Este último parece ser el motivo de que el 75% de los participantes (incluyendo embarazadas) de un estudio israelí, ninguno de los cuales estaba tomando carbamacepina, presentaran niveles medibles del fármaco en la orina¹⁴. Las personas que más verdura comían eran las que presentaban niveles más altos del antiepiléptico. A pesar de que las concentraciones halladas son muy bajas (del orden de unos pocos ng/l) son resultados alarmantes, si tenemos en cuenta que la carbamacepina es un medicamento considerado como peligroso por el Instituto Nacional para la Seguridad y Salud Ocupacional de EE. UU. (NIOSH). Previsiblemente, el cambio climático favorezca el aumento del consumo de agua tratada para regadío de cultivos, especialmente en los países más áridos, y esto pueda derivar en su mayor presencia en las verduras¹⁵.

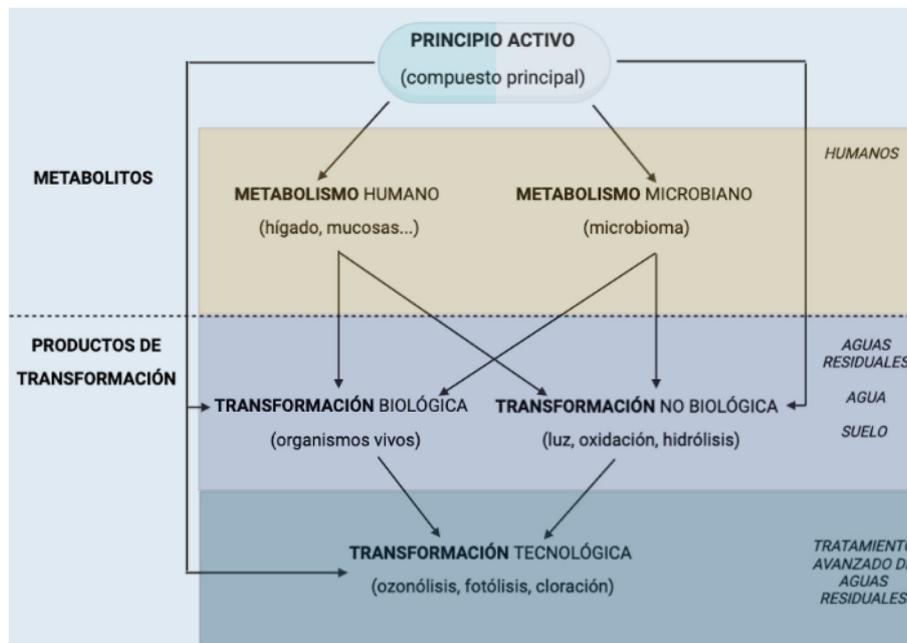


Figura 1. Metabolitos y productos de transformación de fármacos. Fuente: Kümmerer K⁷.

Efectos ecotoxicológicos

Un análisis del riesgo ecotoxicológico de las concentraciones halladas en el *Global Monitoring of Pharmaceuticals*, estimó que aproximadamente el 43,5% de las 1.052 ubicaciones de muestreo monitorizadas en 104 países presentaban concentraciones preocupantes de fármacos¹⁶.

Un aspecto fundamental para comprender cuales pueden ser los efectos ecotoxicológicos de los fármacos una vez alcanzan el medioambiente, es aplicar una perspectiva evolucionista. Hay que tener en cuenta que a pesar de que los fármacos de uso humano se diseñan para ser activos en nuestra especie, compartimos múltiples dianas farmacológicas (enzimas, receptores, etc.) con infinidad de organismos vivos¹⁷. Como ejemplo, pensemos en las estatinas, que se encuentran entre los productos farmacéuticos humanos más prescritos en los países de Europa occidental; las utilizamos como hipolipemiantes ya que actúan inhibiendo el enzima clave en la síntesis hepática de colesterol, el 3-hidroxi-3-metil-glutaril-CoA reductasa. Pero Akira Endo descubrió las estatinas durante su búsqueda de agentes antimicrobianos (estudiando microorganismos del suelo), en concreto hongos del género *Penicillium*¹⁸. ¿Podría considerarse por lo tanto que las estatinas son antimicrobianos reconvertidos en hipolipemiantes? Y lo que es más interesante aún, resulta que la enzima que inhibe está muy conservada filogenéticamente. Dicho de otra manera, esa misma enzima (o versiones muy similares) está presente en todos los animales. Por lo que las estatinas pueden potencialmente inhibir la síntesis de colesterol en todos los animales; así, concentraciones de relevancia ecológica de simvastatina (es decir, concentraciones en el rango en las que se encuentran habitualmente en el medioambiente), son capaces de inhibir la muda del exoesqueleto de determinados crustáceos¹⁹.

La combinación de diferentes sustancias y dianas farmacológicas es enorme. Para una información más completa se puede consultar la web: <https://ecodrug.org/>. Actualmente, se estima que la información sobre el riesgo ecotoxicológico del 88% de los fármacos comercializados es desconocida²⁰.

Realizar una revisión exhaustiva de todos los efectos ecotoxicológicos estudiados va mucho más allá de la intención de este trabajo. Pero hay que tener en cuenta la estrecha interrelación existente entre los animales, los seres humanos y los ecosistemas (*One Health* o Una Única Salud), y que al perjudicar el equilibrio podemos acabar

dañando nuestra propia salud. Por ejemplo, la prácticamente desaparición de la población de buitres en el subcontinente indio produjo como efecto colateral un aumento de las poblaciones de perros callejeros y ratas, y por ende, un aumento en el número de casos de rabia y leptospirosis²¹.

Por otra parte, la resistencia a los antimicrobianos es una crisis mundial de salud pública que amenaza la capacidad para tratar con éxito las infecciones bacterianas²². La tragedia de los bienes comunes²³, actualmente adaptada a los antibióticos, es un término utilizado en las ciencias sociales para describir que cuando varios individuos utilizan un bien común y acaban actuando solo por interés personal, lo destruyen, aunque a ninguno le convenga. El uso excesivo de antibióticos en los sectores médico, veterinario y agrícola podría ser la causa fundamental del desarrollo de las resistencias antimicrobianas en todo el mundo. La imprudente venta libre de antibióticos en algunos países, el saneamiento inadecuado y el vertido de antibióticos no metabolizados o sus residuos a través de heces/estiércol y efluentes industriales en el medioambiente han empeorado el problema²⁴. Además, en 2018²⁵, se divulgó la primera detección sistemática de fármacos contra un panel de referencia de bacterias intestinales humanas. El 27% de los medicamentos «no antibióticos» inhibieron el crecimiento de al menos una especie. Los investigadores y las compañías farmacéuticas deberían poder cuantificar la contribución de los medicamentos «no antibióticos» (antidepresivos, estatinas, antipsicóticos, etc.) a la resistencia a los antibióticos. Resulta obvio que la presencia de fármacos en el medioambiente es un factor contribuyente a la aparición de resistencias²⁶.

Posibles soluciones

El problema de la contaminación ambiental con fármacos es complejo, con múltiples agentes implicados, que no tiene una fácil solución^{5,27}. Más allá de exponer el problema, los profesionales sanitarios debemos participar en las soluciones. En este sentido, nos parece especialmente pertinente la iniciativa de la SEFH de adherirse al Pacto de las Naciones Unidas, y que haya liderado la iniciativa «2023 + Sostenible»: <https://www.sefh.es/sostenible-proyecto.php>.

Para profundizar en cómo afrontar el problema desde una perspectiva general, recomendamos la excelente revisión publicada por Karin Helwig²⁸, así como la estrategia GREENER propuesta por los

investigadores del proyecto europeo PREMIER²⁹ y las revisiones publicadas por Caban y Stepanowski³⁰ y Thornber et al.³¹. En dichas publicaciones se aborda en profundidad cómo reducir el impacto ambiental de los medicamentos, especialmente desde el ámbito sanitario.

Promover medidas no farmacológicas

La Royal Pharmaceutical Society británica expuso una idea muy acertada: «The most environmentally friendly medicine is the one that is not required and not prescribed».³² Es decir, que el fármaco más verde y respetuoso con el medioambiente es aquel que no se prescribe ni se utiliza. Mejorando la salud física (ejercicio, alimentación saludable, tabaquismo etc.), mental (*mindfulness*, psicoterapia, prescripción verde, <https://www.england.nhs.uk/personalisedcare/social-prescribing/green-social-prescribing/>) y social de la población utilizaremos menos medicamentos y, obviamente, menos fármacos llegarán al medioambiente.

Diseño verde

Lo deseable sería disponer de fármacos eficaces y seguros, que una vez alcancen el medioambiente fueran fácilmente degradables³³. Este es el concepto de «benigno por diseño» (*benign by design*). Se trata de una tarea sumamente compleja, ya que los fármacos se diseñan para tener una cierta estabilidad, lo que permite su uso terapéutico. Por ejemplo, el átomo de flúor se utiliza con este fin en muchas ocasiones. Esto hace que, según la definición adoptada, muchos fármacos podrían considerarse PFAS, es decir sustancias per- y polifluoroalquiladas, con una gran persistencia en el medioambiente³⁴. En la [figura 2](#) pueden consultarse algunos ejemplos. Actualmente existe un debate acerca de cómo se debiera regular este asunto: https://www.efpia.eu/media/636866/pfas-position_-_efpia-and-animalhealth-europe-january-2022.pdf.

Por otro lado, en estos momentos la Comisión Europea está dedicando una importante cantidad de recursos para diseñar fármacos más verdes, así como procesos de fabricación de fármacos más respetuosos con el medioambiente, como los proyectos PREMIER y

TRANSPHARM, entre otros. Más información disponible: <https://ec.europa.eu/info/funding-tenders/opportunities/portal/screen/opportunities/topic-details/horizon-hlth-2021-ind-07-01>.

Compra «verde». Dispensación de medicamentos asociados a la «telefarmacia»

Una idea interesante es la de incorporar criterios ambientales en la adquisición de medicamentos, de forma que se prioricen fármacos fabricados de forma más respetuosa con el medioambiente. Se puede tener en cuenta la huella de carbono de todo el proceso, así como el tratamiento de los vertidos de los laboratorios que fabrican los fármacos en países como la India o China. Un ejemplo: <https://www.sykehusinnkjop.no/nyheter/nyheter-2019/new-environmental-criteria-for-the-procurement-of-pharmaceuticals/>. También en el Reino Unido se está trabajando en esta línea: <https://www.england.nhs.uk/greenernhs/wp-content/uploads/sites/51/2022/03/B1030-applying-net-zero-and-social-value-in-the-procurement-of-NHS-goods-and-services-march-2022.pdf>.

Por otro lado, estamos viendo cambios en nuestra práctica diaria acordes con los tiempos en que vivimos. La «telefarmacia», definida como la práctica farmacéutica a distancia a través del uso de las tecnologías de la información y comunicación, viene para quedarse. La dispensación y entrega informada de medicamentos, como complemento de la «telefarmacia» favorece la reducción de los desplazamientos de los pacientes, reduciendo la huella de carbono asociada a la dispensación de medicamentos (https://www.sefh.es/mapex/images/Telefarmacia_SEFH.pdf).

Redefinición del uso racional del medicamento

La definición del uso racional del medicamento fue propuesta en una reunión de la Organización Mundial de la Salud, hace ya casi 40 años. En dicha definición no se hace mención al medioambiente. Recientemente se ha propuesto una modernización de esta definición, de forma que se incorpore la filosofía *One Health* a la misma³⁵: «Los pacientes reciben medicamentos adecuados a sus necesidades clínicas, en dosis que cumplen con sus propios requerimientos individuales, por un período de tiempo

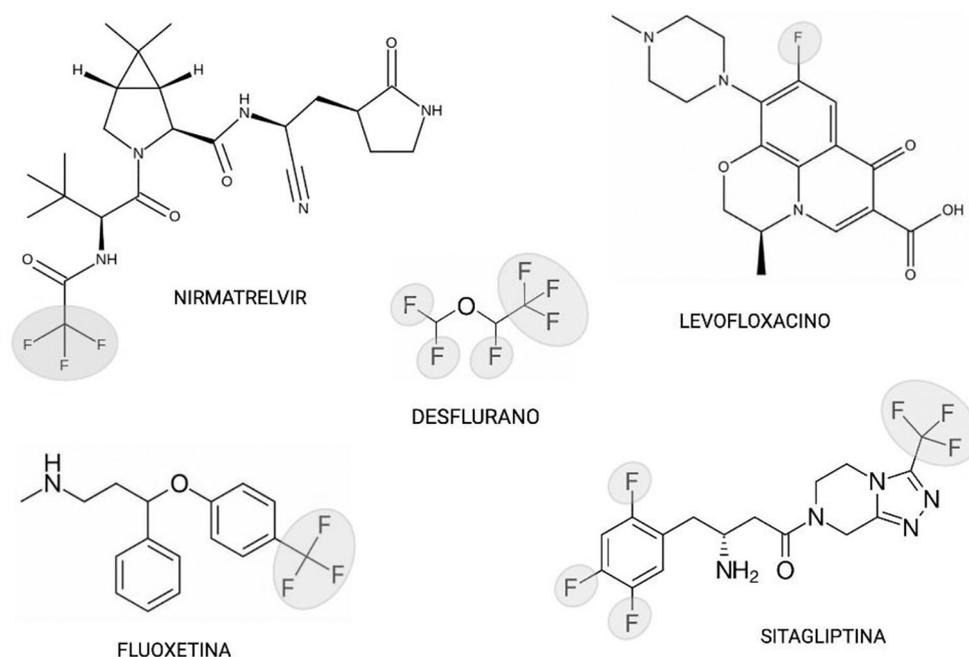


Figura 2. Fármacos que podrían cumplir la definición de PFAS.

adecuado y al menor coste para ellos y su comunidad, considerando la interconexión entre personas, animales, las plantas y su entorno compartido».

Ecoprescripción

En 2004, un responsable de la Agencia de Protección del Medioambiente estadounidense, Christian Daughton, propuso una idea revolucionaria: que los médicos deberían tener en cuenta criterios medioambientales a la hora de prescribir³⁶. Esta idea no ha tenido demasiado recorrido hasta el momento, ¿quizás por haber sido propuesta por alguien ajeno al ámbito sanitario? A pesar del escaso éxito, existe alguna iniciativa que merece un comentario. Por un lado, tenemos a la *Kloka Listan*, en Suecia, que se puede traducir como «Lista Sabia». Se trata de una guía farmacoterapéutica con la particularidad de que además de criterios clínicos incluye criterios medioambientales (<https://klokalistan.se/terapiomrade/aldre-och-lakemedel/angest.html>). Además, la iniciativa escocesa *One Health Breakthrough Partnership*, también está estudiando la manera de incorporar aspectos medioambientales en las decisiones clínicas. Para ello, han recibido financiación del Medical Research Council (<https://ohbp.org/>).

En definitiva, incorporar aspectos medioambientales en la prescripción podría provocar un auténtico giro copernicano en la farmacoterapia. A pesar de que, hasta el momento, los médicos siguen en su mayoría ignorando aspectos medioambientales a la hora de prescribir³⁷, poco a poco se van dando pasos en esa dirección. Veinte años más tarde de que Daughton propusiera la idea, y seguramente sin que los autores del documento hayan leído el artículo publicado en la revista *Science of The Total Environment*, la guía española de tratamiento del asma (GEMA 5.2), entre otras, indica que «hasta que los nuevos propelentes con menor impacto en la huella de carbono no estén disponibles, podría ser preferible el uso de dispositivos de polvo seco o niebla en nuevos pacientes mayores de 6 años o con flujo inspiratorio mayor de 30 l/min».

Por otra parte, los programas de optimización del uso de los antibióticos (PROA) se consideran actualmente herramientas imprescindibles dentro de la estructura de calidad asistencial y de seguridad del paciente en los hospitales de todo el mundo. Su implantación y desarrollo está avalado por sociedades científicas nacionales e internacionales. En el mundo anglosajón se conocen habitualmente como programas de *antimicrobials stewardship*. Las posibles estrategias para optimizar las terapias con antibióticos y reducir el riesgo de resistencia bacteriana incluyen: diagnósticos microbiológicos rápidos, terapias guiadas por marcadores de inflamación, reducir la duración estándar de los tratamientos con antibióticos, considerar la dosificación de acuerdo con los objetivos de PK/PD y evitar la administración de antibióticos o familias de antibióticos que conllevan un mayor riesgo de inducción de resistencia bacteriana³⁸. Por otro lado, Wang et al.³⁹ concluyeron que el riesgo ambiental para el desarrollo de la resistencia y la carga de antibióticos son fenómenos interrelacionados, que deben ser descifrados tanto por el régimen hidrológico como por el destino ambiental de los antibióticos. Los PROA son parte esencial del Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos (PRAN), <https://www.resistenciaantibioticos.es/es>, que cuenta, entre otros muchos agentes, con la participación de la SEFH.

Dentro de las posibles estrategias de optimización de terapias estaría la desprescripción de fármacos inapropiados, contribuyendo a su vez a un menor impacto ambiental al disminuir el consumo innecesario de medicamentos y reducir la demanda de la producción farmacéutica⁴⁰.

Por supuesto, mejorar la adherencia a los tratamientos farmacológicos contribuirá a que se generen menos residuos. En este sentido, el papel de los farmacéuticos de hospital es esencial (<https://gruposdetrabajo.sefh.es/adhefar/index.php/objetivos-del-grupo>).

Con una ciudadanía cada vez más preocupada por temas medioambientales, el impacto ambiental de los fármacos puede acabar

convirtiéndose en un elemento de peso en la toma de decisiones compartida, tal y como ha quedado reflejado en recientes trabajos llevados a cabo en Suecia y el Reino Unido^{41,42}.

Simplificar o reducir

En los últimos años, la velocidad de aparición de nuevos productos químicos sintéticos en el mercado supera las capacidades para la evaluación de sus riesgos. De hecho, la diversidad y cantidad de productos químicos de síntesis que llegan a nuestros ecosistemas ha ido aumentando a velocidades que superan las de otros impulsores del cambio ambiental global como el CO₂ y la pérdida de la biodiversidad. De todos ellos, los que han crecido a un ritmo más elevado han sido los fármacos y los pesticidas⁴³.

Quizás reducir la oferta de fármacos disponible sea una buena idea (siempre que existan alternativas igual de seguras y eficaces) tanto desde un punto de vista terapéuticos como medioambiental⁴⁴.

Marco regulatorio. Ecofarmacovigilancia

Estamos viviendo un punto de inflexión, especialmente en Europa, la región mundial en la que probablemente los aspectos medioambientales han adquirido un mayor peso. Por ejemplo, el famoso pacto verde europeo, *Green Deal*, con su *Strategic approach to pharmaceuticals in the environment* ha determinado un marco de actuación relevante (https://ec.europa.eu/environment/water/water-dangersub/pdf/strategic_approach_pharmaceuticals_env.PDF).

En 2023 se publicó la nueva propuesta de La Directiva Marco del Agua⁴⁵. Dicha propuesta contiene una novedad muy relevante: por primera vez incluye una lista de fármacos como sustancias prioritarias. Es decir, se establecen unas concentraciones en las aguas (tanto superficiales como subterráneas) que no se deben superar (tabla 1).

Además, la nueva propuesta de La Directiva Aguas Residuales Urbanas publicada en octubre de 2022 requerirá que las EDAR eliminen al menos el 80% de una serie de fármacos que hoy día resultan difíciles de eliminar⁴⁶. En concreto, la directiva nombra a los siguientes fármacos: amisulprida, carbamacepina, citalopram, claritromicina, diclofenaco, hidroclorotiazida, metoprolol, venlafaxina y candesartán.

Hace ya casi 20 años (desde octubre 2005) que la Agencia Europea del Medicamento (EMA) exige un informe de evaluación de riesgo ambiental al titular de la autorización de comercialización (*Environmental Risk Assessment: ERA*). El resultado de este informe, al contrario de lo que ocurre con los medicamentos de uso veterinario, no se tiene en cuenta en el balance riesgo/beneficio. Recientemente, se ha publicado la Nueva Legislación Farmacéutica Europea⁴⁷. En el tema que nos ocupa, una de las mayores novedades es que no presentar un informe

Tabla 1

Fármacos incluidos en la lista de sustancias prioritarias y sus correspondientes normas de calidad ambiental

Sustancia prioritaria	Normas de calidad ambiental (EQS) [µg/l]			
	Aguas superficiales continentales		Otras aguas superficiales	
	AA	MAC	AA	MAC
17 α-etililestradiol (EE2)	1,7 × 10 ⁻⁵	-	1,6 × 10 ⁻⁶	-
17 β-estradiol (E2)	0,00018	-	9 × 10 ⁻⁶	-
Azitromicina	0,019	0,18	0,0019	0,018
Carbamacepina	2,5	1,6 × 10 ³	0,25	160
Claritromicina	0,13	0,13	0,013	0,013
Diclofenaco	0,04	250	0,004	25
Eritromicina	0,5	1	0,05	0,1
Estrona (E1)	3,6 × 10 ⁻⁴	-	1,8 × 10 ⁻⁵	-
Ibuprofeno	0,22	-	0,022	-
Permetrina	2,7 × 10 ⁻⁴	0,0025	2,7 × 10 ⁻⁵	2,5 × 10 ⁻⁴

AA: Annual average (media anual); EQS: Environmental quality standards; EE2: etililestradiol; E1: Estrona; E2: estradiol; MAC: Maximum available concentration (concentración máxima).

del ERA completo en el momento de la solicitud de autorización, puede suponer una negativa a la misma. Otra novedad es que en dicha normativa se recoge la creación de un grupo de trabajo de expertos en impacto ambiental para asesorar al Comité de Medicamentos de Uso Humano, al igual que ya ocurre para determinados medicamentos de uso veterinario. También resulta interesante la propuesta de la Comisión Europea sobre la intensificación de las acciones de la UE para combatir la resistencia a los antimicrobianos en un enfoque *One Health*⁴⁸.

Por otra parte, numerosos colectivos están proponiendo cambios en dicha legislación. Una de las propuestas a nuestro juicio más interesantes es la propuesta por el grupo *zero pollution*, liderado por Hans Peter Arp, que propone que las sustancias más perjudiciales para el medioambiente dejen de venderse sin receta⁴⁹.

Asimismo, parece necesario establecer medidas de ecofarmacovigilancia. Se ha producido un hecho, a nuestro juicio histórico, adelantándose a la regulación: Escocia ha decidido dejar de utilizar un gas anestésico: desflurano. Y el motivo no es por falta de seguridad o eficacia en los humanos, ¡se ha dejado de usar por motivos ambientales (huella de carbono)! Parece que en los próximos años esta medida será secundada a nivel europeo (<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A52022PC0150>). Los tiempos están cambiando, de hecho la Sociedad Internacional de Farmacovigilancia (ISOP) ha creado recientemente un grupo de trabajo de «ecofarmacovigilancia» para avanzar en esta línea (<https://isoponline.org/special-interest-groups/ecopharmacovigilance-group/>).

Más allá del principio activo

Uno de los temas que más ha dado que hablar, al menos en el ámbito sanitario, es el del potente efecto invernadero que ejercen determinados gases propulsores incluidos en inhaladores presurizados. En nuestro país, alrededor del 52% de los inhaladores utilizados son de cartucho presurizado, con una media anual de 15 millones de unidades vendidas, lo que se traduce en la emisión de aproximadamente 400.000 toneladas equivalentes de CO₂ anuales (<https://www.aemps.gob.es/informa/la-aemps-informa-sobre-los-propulsores-utilizados-en-inhaladores-presurizados-y-como-reducir-su-huella-de-carbono/>). Un aspecto curioso es que dichos gases no forman parte del informe del ERA, que hace referencia exclusivamente al principio activo⁵⁰.

Existen muchos otros ejemplos en los que el impacto ambiental del medicamento en su conjunto llama la atención. Por ejemplo, antipsicóticos inhalados en los que se desecha una pila de litio después de un solo uso⁵¹.

Por otro lado, seguiremos con especial atención los resultados del proyecto GIMAFH sobre el manejo de residuos de inhaladores en los pacientes con asma grave liderado por el grupo de trabajo NEUMO de la SEFH. Otro proyecto interesante que también cuenta con la participación de la SEFH es el proyecto de prospecto electrónico «PIL», que puede suponer un importante ahorro de papel⁵².

Gestión residuos

La correcta eliminación de los medicamentos es otra interesante medida. En España, el sistema autorizado para la recogida de medicamentos de uso humano es el SIGRE (<https://www.sigre.es/>). Esta entidad garantiza la correcta gestión medioambiental de los envases vacíos o con restos de medicamentos de origen doméstico, asegurando que todos los envases de medicamentos que se comercializan a través de oficinas de farmacia de España y que se depositan en el Punto SIGRE, reciben un correcto tratamiento medioambiental. Sin embargo, al día de hoy, no se dispone de un sistema autorizado para la recogida de medicamentos de uso veterinario. Teniendo en cuenta que el mercado mundial de productos veterinarios está en continuo crecimiento (principalmente impulsado por el crecimiento en el mercado de medicamentos para mascotas)

resulta imprescindible que se pueda garantizar una correcta gestión medioambiental de estos productos farmacéuticos.

En lo que respecta a la normativa medioambiental en hospitales y centros sanitarios, hay que destacar que recientemente ha entrado en vigor el nuevo Real Decreto 1055/2002 (<https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-2002-20670>), del 27 de diciembre, de envases y residuos de envase. Este Real Decreto contempla que en el caso de que los medicamentos y sus aplicadores sean entregados a través de los centros de salud, hospitales o centros veterinarios, sus residuos se entregarán y recogerán en estos centros o en los puntos de recogida habilitados por el sistema de responsabilidad ampliada del productor, por lo que en los próximos años se esperan importantes cambios en lo que respecta a la gestión de residuos sanitarios.

Una iniciativa ciertamente interesante es la propuesta de «no reenvasar sin necesidad». Para evitar acondicionar dosis unitarias mediante el reenvasado, se han ideado sistemas automáticos que analizan las compras e indican las alternativas existentes. Por ejemplo, en Castilla La Mancha, se han evitado aproximadamente 1,2 millones de unidades reenvasadas de medicamentos (<https://www.sefh.es/sostenible-proyecto-febrero.php>).

Redispensar. Fecha de caducidad

Una de las medidas que podrían ayudar a disminuir los residuos de medicamentos es la redispensación. Esta práctica es considerada ilegal en muchos ámbitos (por ejemplo, en España), debido a problemas de calidad y seguridad. Pero ya existen iniciativas que tratan de soslayar estas dificultades mediante el diseño de sensores de humedad y temperatura, que permiten garantizar que el medicamento dispensado sigue manteniendo las condiciones idóneas de conservación⁵³.

Existen otras iniciativas interesantes, como la plataforma online PHARMASWAP en los Países Bajos, <https://www.pharmaswap.com/home-en.html>, que intentan evitar que medicamentos próximos a su fecha de caducidad terminen caducando, conectando oficinas de farmacia, almacenes de distribución y hospitales. En nuestro entorno existe la iniciativa FARMASWAP en Andalucía o Farmatruque en Castilla La Mancha (https://www.farmatruque.com/intranet/acceso_area2.asp).

Por otra parte, un estudio acerca de la estabilidad de 122 medicamentos más allá de su fecha de caducidad, publicado por personal adscrito a la FDA, arrojó resultados sorprendentes. El 88% de los lotes analizados prolongó más de un año su fecha de caducidad ¡con una extensión media superior a 4,5 años⁵⁴!

Un claro ejemplo de economía circular en el que se recicla un principio activo es el de la captura y reciclado de gases anestésicos como desflurano y sevoflurano: mediante el uso de un dispositivo se capturan los gases emitidos por el paciente, de forma que pueden ser utilizados de nuevo en futuras intervenciones⁵⁵.

Formación

Es evidente que no podemos permitirnos que las futuras generaciones de profesionales sanitarios sigan obviando que el fármaco no desaparece después de la «E» de eliminación del ciclo del LADME. Para ello, es imprescindible que el impacto ambiental de los fármacos acabe formando parte de una u otra manera de los diferentes grados biosanitarios. Además, de manera complementaria será necesario seguir concienciando y formando a todos los profesionales ya en ejercicio sobre este complejo problema.

Recientemente se ha celebrado la primera edición del posgrado online «Título de Experto Universitario en Farmacontaminación» de la Universidad del País Vasco (<https://www.ehu.es/es/web/graduondokoak/experto-universidad-farmacontaminacion>), donde se aborda en profundidad el problema actual de la contaminación ambiental por fármacos y sus posibles soluciones.

Se hace patente la necesidad de colaboración entre el mundo sanitario y el medioambiental, es decir, la necesidad de tender puentes. El conocimiento sobre medicamentos de los profesionales sanitarios puede resultar beneficioso a la hora de desarrollar e implementar medidas para afrontar el problema y también en la investigación. Sirva de ejemplo la revisión de la presencia e impacto ambiental de los medicamentos peligrosos, liderada por farmacéuticos hospitalarios^{56,57}.

Al final de la tubería (End-of-pipe)

Otra medida complementaria a todas las anteriormente expuestas, sería la de aplicar un tratamiento adicional al agua residual, de forma que se mejore la eliminación de fármacos. Se trataría de una medida «al final de la tubería».

Actualmente, el tratamiento del agua residual que se lleva a cabo en la mayoría de los países y en nuestro entorno no es suficiente para eliminar los fármacos. Además, a nivel global hay que tener en cuenta que aproximadamente la mitad del agua residual mundial no recibe ningún tratamiento⁵⁸. Para información más detallada: <https://www.hydrosheds.org/products/hydrowaste>.

Existen muchísimos métodos que pueden ayudar a eliminar los fármacos del agua residual, desde tratamientos de oxidación avanzada (ozono, fotocatalisis), técnicas de separación (membranas), adsorción a carbón activado o la combinación de varias de ellas. El único país que está aplicando tecnología avanzada (ozono + carbón activado) de forma generalizada, debido a su elevado coste, es Suiza (se puede consultar información detallada en el siguiente enlace: <https://micropoll.ch/fr/realisations-dans-les-step/>).

Otra estrategia consiste en actuar en estos puntos calientes de emisión de fármacos, como hospitales, de forma que el volumen de agua tratado sea mucho menor y por lo tanto se reduzcan los costes. Desde hace años existen multitud de iniciativas público-privadas para instalar infraestructuras que mejoren el tratamiento de las aguas residuales hospitalarias, como la del Hospital de Herlev en Copenhague (<https://ultraaqua.com/wp-content/uploads/2020/12/wastewater-treatment-at-herlev-hospital-denmark-ultraaqua.pdf>). Existen cientos de estudios publicados sobre multitud de tratamientos avanzados de aguas residuales hospitalarias para eliminación de fármacos⁵⁹. Varios de ellos se han realizado en nuestros hospitales⁶⁰.

Conclusiones

El problema de la contaminación ambiental de los medicamentos es complejo. Hasta el momento, los profesionales sanitarios han prestado poca atención a este asunto. Pero probablemente estamos viviendo un punto de inflexión que puede suponer un cambio de paradigma en nuestra profesión, en el que los aspectos ambientales de los medicamentos adquieran un papel relevante. Es hora de ponerse en marcha.

Financiación

Ninguna.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Ayuntamiento de Vitoria-Gasteiz, Diputación Foral de Álava.

Contribuciones

Maitane Alzola contribuyó en la redacción del manuscrito. Saioa Domingo-Echaburu, Gorka Orive, Ainhoa Urrutia, Lorea Arteche, Ainhoa

Quintana, Itizar Palacios, Amaia Lopez de Torre, Maite Nogales, y Unax Lertxundi contribuyeron en la redacción, revisión y edición del manuscrito.

Bibliografía

1. Prakash V. Status of vultures in Keoladeo National Park, Bharatpur, Rajasthan, with special reference to population crash in Gyps species. *J Bombay Nat Hist Soc.* 1999;96:365–78.
2. Prakash V, Pain DJ, Cunningham AA, Donald PF, Prakash N, Verma A, et al. Catastrophic collapse of Indian White-backed Gyps bengalensis and Long-billed Gyps indicus vulture populations. *Biol Conserv.* 2003;109:381–90.
3. Oaks JL, Gilbert M, Virani MZ, Watson RT, Meteyer CU, Rideout BA, et al. Diclofenac residues as the cause of vulture population decline in Pakistan. *Nature.* 2004;427(6975):630–3. doi: 10.1038/nature02317.
4. Domingo-Echaburu S, Abajo Z, Sánchez-Pérez A, Elizondo-Alzola U, de la Casa-Resino I, Lertxundi U, et al. Knowledge and attitude about drug pollution in pharmacy students: a questionnaire-based cross sectional study. *Curr Pharm Teach Learn.* 2023; S1877–1297(23)00088–6. doi: 10.1016/j.cptl.2023.04.022
5. Orive G, Lertxundi U, Brodin T, Manning P. Greening the pharmacy. *Science.* 2022;377(6603):259–60. doi: 10.1126/science.abp9554.
6. UBA. German Environment Agency. Umweltbundesamt. Für Mensch und Umwelt. Disponible en: <https://www.umweltbundesamt.de/en/database-pharmaceuticals-inthe-environment-0> [consultado 15 May 2023]. Disponible en: <https://www.umweltbundesamt.de/dokument/database-pharmaceuticals-in-the-environment-excel>.
7. Kümmerer K. Pharmaceuticals in the environment – a brief summary. In: Kümmerer K, editor. *Pharmaceuticals in the Environment.* Berlin, Heidelberg: Springer; 2008 doi: 10.1007/978-3-540-74664-51.
8. Wilkinson JL, Boxall ABA, Kolpin DW, Leung KMY, Lai RWS, Galbán-Malagón, et al. Pharmaceutical pollution of the world's rivers. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2022;119(8), e2113947119. doi: 10.1073/pnas.2113947119.
9. Dulsat-Masvidal M, Ciudad C, Infante O, Mateo R, Lacorte S. Water pollution threats in important bird and biodiversity areas from Spain. *J Hazard Mater.* 2023;448, 130938. doi: 10.1016/j.jhazmat.2023.130938.
10. Cervený D, Grabic R, Grabicová K, Randák T, DGJ Larsson, Johnson AC, et al. Neuroactive drugs and other pharmaceuticals found in blood plasma of wild European fish. *Environ Int.* 2020;146, 106188. doi: 10.1016/j.envint.2020.106188.
11. Richmond EK, Rosi EJ, Walters DM, Fick J, Hamilton SK, Brodin T, et al. A diverse suite of pharmaceuticals contaminates stream and riparian food webs. *Nat Commun.* 2018;9(1):4491. doi: 10.1038/s41467-018-06822-w.
12. Miller TH, Bury NR, Owen SF, MacRae JL, Barron LP. A review of the pharmaceutical exposure in aquatic fauna. *Environ Pollut.* 2018;239:129–46. doi: 10.1016/j.envpol.2018.04.012.
13. Verdú JR, Cortez V, Ortiz AJ, Lumaret JP, Lobo JM, Sánchez-Piñero F. Biomagnification and body distribution of ivermectin in dung beetles. *Sci Rep.* 2020 3;10(1):9073. doi: 10.1038/s41598-020-66063-0.
14. Schapira M, Manor O, Golan N, Kalo D, Mordehay V, Kirshenbaum N, et al. Involuntary human exposure to carbamazepine: a cross-sectional study of correlates across the lifespan and dietary spectrum. *Environ Int.* 2020;143, 105951. doi: 10.1016/j.envint.2020.105951.
15. Poustie A, Yang Y, Verburg P, Pagilla K, Hanigan D. Reclaimed wastewater as a viable water source for agricultural irrigation: a review of food crop inhibition and promotion in the context of environmental change. *Sci Total Environ.* 2020;739, 139756. doi: 10.1016/j.scitotenv.2020.139756.
16. Bouzas-Monroy A, Wilkinson JL, Melling M, Boxall ABA. Assessment of the potential ecotoxicological effects of pharmaceuticals in the world's rivers. *Environ Toxicol Chem.* 2022;41(8):2008–20. doi: 10.1002/etc.5355.
17. Gunnarsson L, Jauhainen A, Kristiansson E, Nerman O, Larsson DG. Evolutionary conservation of human drug targets in organisms used for environmental risk assessments. *Environ Sci Technol.* 2008;42(15):5807–13. doi: 10.1021/es8005173.
18. Endo A. A historical perspective on the discovery of statins. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.* 2010;86(5):484–93. doi: 10.2183/pjab.86.484.
19. Santos MM, Ruivo R, Lopes-Marques M, Torres T, de los Santos CB, Castro LF, et al. Statins: an undesirable class of aquatic contaminants? *Aquat Toxicol.* 2016;174:1–9. doi: 10.1016/j.aquatox.2016.02.001.
20. Gunnarsson L, Snape JR, Verbruggen B, Owen SF, Kristiansson E, Margiotta-Casaluci L, et al. Pharmacology beyond the patient – The environmental risks of human drugs. *Environ Int.* 2019;129:320–32. doi: 10.1016/j.envint.2019.04.075.
21. Markandya A, Taylor T, Longo A, Murty MN, Murty S, Dhavala K, et al. Counting the cost of vulture decline—an appraisal of the human health and other benefits of vultures in India. *Ecol Econ.* 2008;67:194–204. doi: 10.1016/j.ecolecon.2008.04.020.
22. World Health Organization (WHO). *Antimicrobial Resistance: Global Report on Surveillance.* Geneva, Switzerland: WHO; 2014 [consultado 20 May 2023]. Disponible en: [Antimicrobial resistance: global report on surveillance \(who.int\)](https://www.who.int/publications/m/item/antimicrobial-resistance-global-report-on-surveillance).
23. Hardin G. *The tragedy of commons.* Science. 1968;162:1243–8.
24. Samreen Ahmad I, Malak HA, Abulreesh HH. Environmental antimicrobial resistance and its drivers: a potential threat to public health. *J Glob Antimicrob Resist.* 2021;27: 101–11. doi: 10.1016/j.jgar.2021.08.001.

25. Maier L, Pruteanu M, Kuhn M, Zeller G, Telzerow A, Anderson EE, et al. Extensive impact of non-antibiotic drugs on human gut bacteria. *Nature*. 2018;555:623–8. doi: 10.1038/nature25979.
26. Larsson DGJ, Flach CF. Antibiotic resistance in the environment. *Nat Rev Microbiol*. 2022;20(5):257–69. doi: 10.1038/s41579-021-00649-x.
27. Dutch Task Force. Government of the Netherlands. Reducing Pharmaceutical Residues in Water: A Chain Approach. [consultado 20 May 2023]. Disponible en: <https://www.government.nl/documents/policy-notes/2019/02/12/reducing-pharmaceutical-residues-in-water-achain-approach>.
28. Helwig K, Niemi L, Stenuick JY, Alejandre JC, Pflieger S, Roberts J, et al. Broadening the perspective on reducing pharmaceutical residues in the environment. *Environ Toxicol Chem*. 2023 doi: 10.1002/etc.5563.
29. Moermond CTA, Puhlmann N, Brown AR, Owen SF, Ryan J, Snape J, et al. GREENER pharmaceuticals for more sustainable healthcare. *Environ Sci Technol Lett*. 2022;9(9):699–705. doi: 10.1021/acs.estlett.2c00446.
30. Caban M, Stepnowski P. How to decrease pharmaceuticals in the environment? A review. *Environ Chem Lett*. 2021;19:3115–38. doi: 10.1007/s10311-021-01194-y.
31. Thornber K, Adshear F, Balayannis A, Brazier R, Brown R, Comber S, et al. First, do no harm: time for a systems approach to address the problem of health-care-derived pharmaceutical pollution. *Lancet Planet Health*. 2022;6:e935–7.
32. Royal Pharmaceutical Society. Sustainability Policies. [consultado 20 May 2023]. Disponible en: <https://www.rpharms.com/recognition/all-our-campaigns/policy-a-z/sustainability-policy/policies>.
33. Puhlmann N, Mols R, Olsson O, Slootweg JC, Kümmerer K. Towards the design of active pharmaceutical ingredients mineralizing readily in the environment. *Green Chem*. 2021;23:5006–23.
34. Hammel E, Webster TF, Gurney R, Heiger-Bernays W. Implications of PFAS definitions using fluorinated pharmaceuticals. *iScience*. 2022;25(4), 104020. doi: 10.1016/j.isci.2022.104020.
35. Orive G, Domingo-Echaburu S, Lertxundi U. Redefining “rational use of medicines”. *Sustain Chem Pharm*. 2021;20:100381. doi: 10.1016/j.scp.2021.100381.
36. Daughton CG. Eco-directed sustainable prescribing: feasibility for reducing water contamination by drugs. *Sci Total Environ*. 2014;493:392–404.
37. Wang J, Li S, He B. Chinese physicians’ attitudes toward eco-directed sustainable prescribing from the perspective of ecopharmacovigilance: a cross-sectional study. *BMJ Open*. 2020;10, e035502. doi: 10.1136/bmjopen-2019-035502.
38. Bassetti S, Tschudin-Sutter S, Egli A, Osthoff M. Optimizing antibiotic therapies to reduce the risk of bacterial resistance. *Eur J Intern Med*. 2022;99:7–12. doi: 10.1016/j.ejim.2022.01.029.
39. Wang Z, Chen Q, Zhang J, Zou Y, Huang Y, Yan H, et al. Insights into antibiotic stewardship of lake-rivers-basin complex systems for resistance risk control. *Water Res*. 2023;228(Pt A), 119358. doi: 10.1016/j.watres.2022.119358.
40. Gutiérrez-Valencia M, Martínez-Velilla N. Deprescripción, ¿de qué estamos hablando? [Deprescription, what are we talking about?]. *Farm Hosp*. 2017;41(4):567–8.
41. Håkonsen H, Dohle S, Rhedin H, Hedenrud T. Preferences for medicines with different environmental impact – A Swedish population-based study. *Environ Adv*. 2023;12, 100358. doi: 10.1016/j.envadv.2023.100358.
42. Metting EI, Van Dijk L, El Messlaki H, Luers J, Kock J. Development of a shared decision-making tool to support patients and their healthcare provider in choosing the best inhaler device. *Eur Respir J*. 2018;52(suppl 62), OA1643. doi: 10.1183/13993003.congress-2018.OA1643.
43. Bernhardt E, Rosi E, Gessner M. Synthetic chemicals as agents of global change. *Front Ecol Environ*. 2017;15:84–90. doi: 10.1002/fee.1450.
44. Lertxundi U, Domingo-Echaburu S, Orive G. Pharmaceutical simplification: killing two birds with one stone: killing to birds with one stone. *Environ Sci Tech*. 2022;56:1–3. doi: 10.1021/acs.est.1c07178.
45. Comisión Europea. Proposal of revision of the Water Framework Directive. [Consultado 21 May 2023]. Disponible en: <https://environment.ec.europa.eu/system/files/2022-10/Proposal%20for%20a%20Directive%20amending%20the%20Water%20Framework%20Directive%2C%20the%20Groundwater%20Directive%20and%20the%20Environmental%20Quality%20Standards%20Directive.pdf>.
46. Comisión Europea. Propuesta de Directiva de tratamiento de las aguas residuales urbanas. [Consultado 21 May 2023]. Disponible en: https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/es/qanda_22_6281.
47. Comisión Europea. Nueva legislación farmacéutica europea. [consultado 21 May 2023]. Disponible en: https://health.ec.europa.eu/publications/proposal-regulation-laying-down-union-procedures-authorisation-and-supervision-medicinal-products_en.
48. Comisión Europea. Intensificación de las acciones de la UE para combatir la resistencia a los antimicrobianos en un enfoque de Una sola salud. [consultado 21 May 2023]. Disponible en: https://health.ec.europa.eu/publications/commission-proposal-council-recommendation-stepping-eu-actions-combat-antimicrobial-resistance-one_en.
49. Zero pollution amendemnt. [consultado 21 May 2023]. Disponible en: <https://ec.europa.eu/info/law/better-regulation/have-your>.
50. Wilkinson A, Woodcock A. The environmental impact of inhalers for asthma; a green challenge and a golden opportunity. *Br J Clin Pharmacol*. 2022;88(7):3016–22. doi: 10.1111/bcp.15135.
51. Lertxundi U, Domingo-Echaburu S, Orive G. Environmental risk of pharmaceuticals: let us look at the whole package. *Br J Clin Pharmacol*. 2022;88(8):3918–9. doi: 10.1111/bcp.15311.
52. Herranz-Alonso A, Delgado-Sánchez O, Santamartina-Conde A, López de la Rica-Manjavacas A. Start-up first electronic leaflet (ePIL) project for medicines used in hospital environment in Spain. *Farm Hosp*. 2022;46(2):49–50.
53. Lam Y, McCrindle R, Hui TKL, Sherratt RS, Donyai P. The effect of quality indicators on beliefs about medicines reuse: an experimental study. *Pharmacy (Basel)*. 2021;9(3):128. doi: 10.3390/pharmacy9030128.
54. Lyon RC, Taylor JS, Porter DA, Prasanna HR, Hussain AS. Stability profiles of drug products extended beyond labeled expiration dates. *J Pharm Sci*. 2006;95(7):1549–60. doi: 10.1002/jps.20636.
55. Martínez Ruíz A, Maroño Boedo MJ, Guereca Gala A, Escontrela Rodríguez BA, Bergese SD. Emisiones Zero. Una responsabilidad compartida. Proyecto captura de gases y reciclado en el Hospital Universitario de Cruces. *Rev Esp Salud Publica*. 2023;97, e202301001.
56. Domingo-Echaburu S, Lopez de Torre-Querejazu A, Orive G, Valcarcel Y, Lertxundi U. Hazardous drugs (NIOSH’s list- group 1) in healthcare settings: also a hazard for the environment? *Sci Total Environ*. 2022;817, 152954. doi: 10.1016/j.scitotenv.2022.152954.
57. Abajo Z, Jimenez A, Domingo-Echaburu S, Valcárcel Y, Segura S, Orive G, et al. Analyzing the potential environmental impact of NIOSH list of hazardous drugs (group 2). *Sci Total Environ*. 2023;873, 162280. doi: 10.1016/j.scitotenv.2023.162280.
58. Jones ER, Van Vliet MT, Qadir M, Bierkens MF. Country-level and gridded estimates of wastewater production, collection, treatment and reuse. *Earth Syst Sci Data*. 2021;13:237–54.
59. Alzola M, Domingo-Echaburu S, Segura Y, Valcarcel Y, Orive G, Lertxundi U. Pharmaceuticals in hospital wastewaters: an analysis of the UBA’s pharmaceutical database. *Environ Sci Pollut Res*. 2023;30(44):99345–61. doi: 10.1007/s11356-023-29214-0.
60. Mendoza A, Aceña J, Pérez S, López de Alda M, Barceló D, Gil A, et al. Pharmaceuticals and iodinated contrast media in a hospital wastewater: a case study to analyse their presence and characterise their environmental risk and hazard. *Environ Res*. 2015;140:225–41. doi: 10.1016/j.envres.2015.04.003.